



Europäisches
Patentamt

EP04/7344
European
Patent Office

Office européen
des brevets

REC'D 22 OCT 2004

WIPO

PCT

Bescheinigung

Certificate

Attestation

Die angehefteten Unterla-
gen stimmen mit der
ursprünglich eingereichten
Fassung der auf dem näch-
sten Blatt bezeichneten
europäischen Patentanmel-
dung überein.

The attached documents
are exact copies of the
European patent application
described on the following
page, as originally filed.

Les documents fixés à
cette attestation sont
conformes à la version
initialement déposée de
la demande de brevet
européen spécifiée à la
page suivante.

Patentanmeldung Nr. Patent application No. Demande de brevet n°

03016148.3

**PRIORITY
DOCUMENT**
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

Der Präsident des Europäischen Patentamts;
im Auftrag

For the President of the European Patent Office

Le Président de l'Office européen des brevets
p.o.

R C van Dijk

BEST AVAILABLE COPY



Anmeldung Nr:
Application no.: 03016148.3
Demande no:

Anmeldetag:
Date of filing: 16.07.03
Date de dépôt:

Anmelder/Applicant(s)/Demandeur(s):

Eidgenössische Technische Hochschule Zürich
Rämistrasse 101
8092 Zürich
SUISSE

Bezeichnung der Erfindung/Title of the invention/Titre de l'invention:
(Falls die Bezeichnung der Erfindung nicht angegeben ist, siehe Beschreibung.
If no title is shown please refer to the description.
Si aucun titre n'est indiqué se referer à la description.)

Abbaubares biokompatible Blockcopolymer

In Anspruch genommene Priorität(en) / Priority(ies) claimed / Priorité(s)
revendiquée(s)
Staat/Tag/Aktenzeichen/State/Date/File no./Pays/Date/Numéro de dépôt:

Internationale Patentklassifikation/International Patent Classification/
Classification internationale des brevets:

A61L27/00

Am Anmeldetag benannte Vertragsstaaten/Contracting states designated at date of
filing/Etats contractants désignées lors du dépôt:

AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HU IE IT LU MC NL
PT RO SE SI SK TR LI

Die Erfindung betrifft ein biokompatibles Blockcopolymer, enthaltend das Polykondensationsprodukt eines Diols und einer weiteren Komponente ausgewählt aus der Gruppe von des gleichen Diol, einem α,ω -Dihydroxy-polyester oder
5 einem α,ω -Dihydroxy-polyether. Ausserdem betrifft die Erfindung ein medizinisches Implantat, enthaltend das Blockcopolymer, die Verwendung des Blockcopolymers zur Herstellung eines medizinischen Implantats, sowie ein Diol und das Verfahren zur Herstellung desselben. Soweit der
10 Ausdruck Medizin verwendet wird, wird darunter sowohl Human- als auch Veterinärmedizin verstanden.

Die Zahl der in der Praxis eingesetzten biokompatiblen Polymere für medizinische Implantate ist überraschend klein. Insbesondere gibt es praktisch keine elastischen
15 biokompatiblen Polymere. Dies ist, ausser auf das Problem der Verträglichkeit, einerseits auf die hohen technischen Anforderungen bezüglich mechanischer Festigkeit, Sterilisierbarkeit, biologischer Abbaubarkeit und
20 andererseits auf die Vielzahl verschiedener administrativer Vorschriften in den einzelnen Ländern zurückzuführen. Gerade die biologische Abbaubarkeit eines solchen Polymers stellt immense Anforderungen, da die gewünschte Abbaubarkeitsrate von der Verwendung stark abhängig ist.

25 Aus EP 0 196 486 ist ein biokompatibles Blockcopolymer bekannt, das als medizinisches Implantat verwendet werden kann. Dieses Blockcopolymer weist eine kristalline und eine amorphe Komponente auf. Die Abbaubarkeit dieser Blockcopolymere ist jedoch nicht für alle Anwendungen
30 rasch genug.

-2-

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist die Schaffung eines neuen Polymers mit schnellerer Abbaubarkeit und nicht wesentlich veränderten biologischen Eigenschaften.

Diese Aufgabe wird durch das Blockcopolymer nach Anspruch 1 gelöst. Bevorzugte Ausführungsformen der Erfindung sind in den Ansprüchen 2-18 und in der Beschreibung beschrieben.

Es wurde festgestellt, dass das biokompatible Blockcopolymer und das Diol eine ausgesprochen gute Biokompatibilität aufweisen. Ausserdem kann durch den Einbau der Glycolid- oder Diglycolid-Einheiten die hydrolytische und biologische Abbaubarkeitsrate des erfindungsgemässen biokompatiblen Blockcopolymers und des Diols gesteuert werden. Da das Diol aus α - und/oder β -Hydroxyalkanoaten aufgebaut ist, werden beim Abbau dessen toxikologisch unbedenkliche Metaboliten gebildet. Intermediär werden, vorwiegend aus dem kristallinen Anteil des Polymers stammend, feste Partikel gebildet, die relativ klein sind und mittels Phagozytose aus dem Körper eliminiert werden. Die Grösse der wasserunlöslichen Partikel wird durch den Einbau der Diglycolid- oder Glycolideinheiten auch in das kristallisierbare Segment reduziert, wodurch die Phagocytose der Partikel erleichtert und beschleunigt wird.

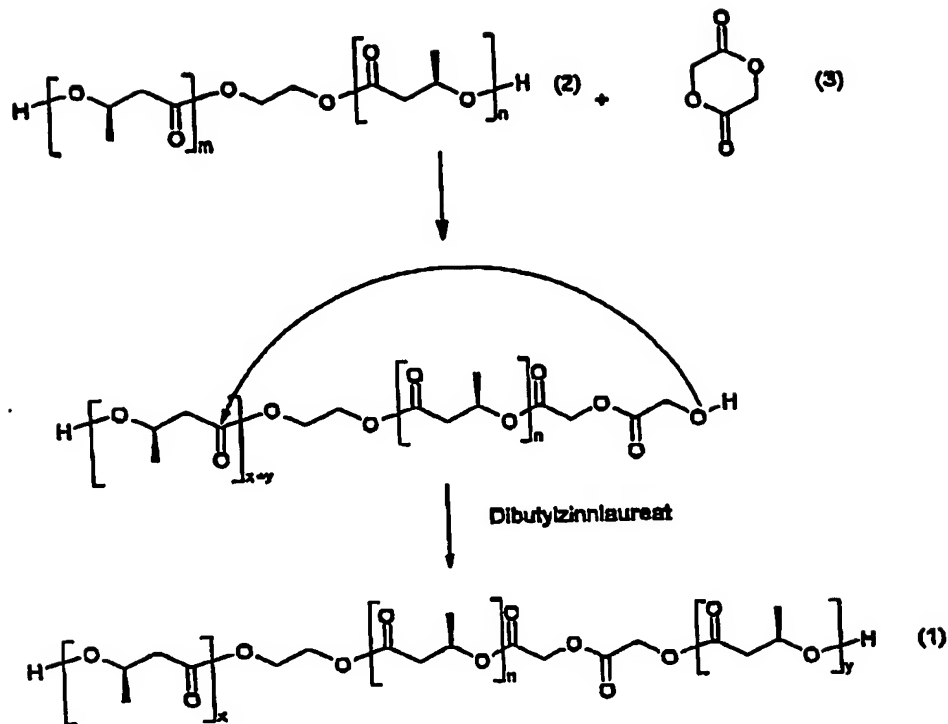
Durch den Einbau des Diols in die erfindungsgemässen Blockcopolymere ist es möglich die Abbaurate der kristallinen Komponente zu beeinflussen. Mithin ist es möglich, die Abbaubarkeit solcher Blockcopolymere über die kristalline Komponente alleine, die amorphe Komponente alleine oder beide Komponenten zusammen zu steuern.

A 14731 CH 11.11.02 Hz

- 3 -

- Das erfindungsgemäße Blockcopolymer ist erhältlich durch lineare Polykondensation eines ersten Diols mit einer weiteren Komponente ausgewählt aus der Gruppe eines zweiten Diols, einem α,ω -Dihydroxypolyester oder einem α,ω -Dihydroxypolyether in Anwesenheit von Diisocyanat, Disäurehalogenid oder Phosgen. Durch die Verknüpfung dieser Komponenten werden mit Diisocyanat Polyurethane, mit Disäurehalogenid Polyester und mit Phosgen Polycarbonate erhalten.
- 10 Das erste und das zweite Diol (1) können gleich sein oder verschieden und sind erhältlich durch Transesterifikation von α,ω -Dihydroxy-[oligo(3-(R)-hydroxybutyrat)-ethylen-oligo-(3-(R)-hydroxybutyrat)(2)], das nachfolgend als PHB-Diol bezeichnet wird, mit Diglycolid oder ϵ -Captolacton
- 15 (3), wobei die Transesterifikation bevorzugt in Anwesenheit eines Katalysators durchgeführt wird. Im nachfolgenden Reaktionsschema steht m für 1 bis 50, n für 1 bis 50, x+y für 1 bis 50.

- 4 -



Bevorzuge Katalysatoren sind Transesterifikationskatalysatoren besonders auf der Basis von Zinn, z.B. Dibutylzinndilaurat. Das Diol hat vorzugsweise ein Molekulargewicht von 500 bis 10000 Dalton. Bevorzugt weist das Diol (1) einen totalen Glykolid- oder ϵ -Caprolacton-Gehalt von bis zu 40 mol%, besonders bevorzugt bis zu 30 mol%, auf. Ein bevorzugtes erfindungsgemässes Diol ist α,ω -Dihydroxy-(oligo(3-R-hydroxybutyrat)-stat-glycolid)-ethylen-oligo-(3R)-hydroxybutyrat-stat-glycolid).

Ein α,ω -Dihydroxypolyester kann beispielsweise durch Transesterifikation von Poly-[(R)-(3)-hydroxy-buttersäure] beziehungsweise deren Copolymeren mit 3-Hydroxyvaleriansäure mit Ethylenglykol erhalten werden.

-5-

Als weitere α,ω -Dihydroxypolyester eignen sich Oligomere der α -, β -, γ - und ω -Hydroxycarbonsäuren und deren Cooligomeren, die durch ringöffnende Polymerisation von zyklischen Estern oder Lactonen erhalten werden.

5 Bevorzugte zyklischen Ester dieser Art sind (L,L)-Dilactid, (D,D)-Dilactid, (D,L)-Dilactid, Diglycolid oder die bevorzugten Lactone wie β -(R)-Butyrolacton, β -(S)-Butyrolacton, β -rac-Butyrolacton und ϵ -Caprolacton oder deren Gemische. Die Ringöffnung erfolgt mit aliphatischen

10 Diolen wie Ethylenglykol oder längerkettigen Diolen. Durch die stöchiometrisch eingesetzte Menge dieser Dirole wird das Molekulargewicht des erhaltenen Makrodiols bestimmt.

Die ringöffnende Polymerisation der zyklischen Ester oder Lactone erfolgt vorzugsweise in der Masse in Anwesenheit

15 eines Katalysators, beispielsweise $\text{SnO}(\text{Bu})_2$ bei 100°C bis 160°C . Die erhaltenen Makrodirole weisen Molekulargewichte von etwa 300-10'000 Dalton auf. Die aus Gemischen von zyklischen Estern oder Lactonen hergestellten Makrodirole weisen in Abhängigkeit von der Katalysatormenge eine

20 Mikrostruktur auf, die in der Verteilung der monomeren Komponenten zwischen Blockform, statistisch oder alternierend ist. Die Verteilungsstatistik hat einen Einfluss auf die physikalischen Eigenschaften. Beispiele solcher durch ringöffnende Polymerisation von zyklischen

25 Estern und Lactonen in Gegenwart eines Katalysators erhaltene Ester, die zur Herstellung der Blockcopolymere verwendet werden können, sind α,ω -Dihydroxy-[poly(L-lactid)-ethylen-poly(L-lactid)]; α,ω -Dihydroxy-[oligo(3-(R)-hydroxybutyrat-ran-3-(S)-hydroxybutyrat)-ethylene-

30 oligo(3-(R)-hydroxybutyrat-ran-3-(S)-hydroxybutyrat)]; α,ω -

- 6 -

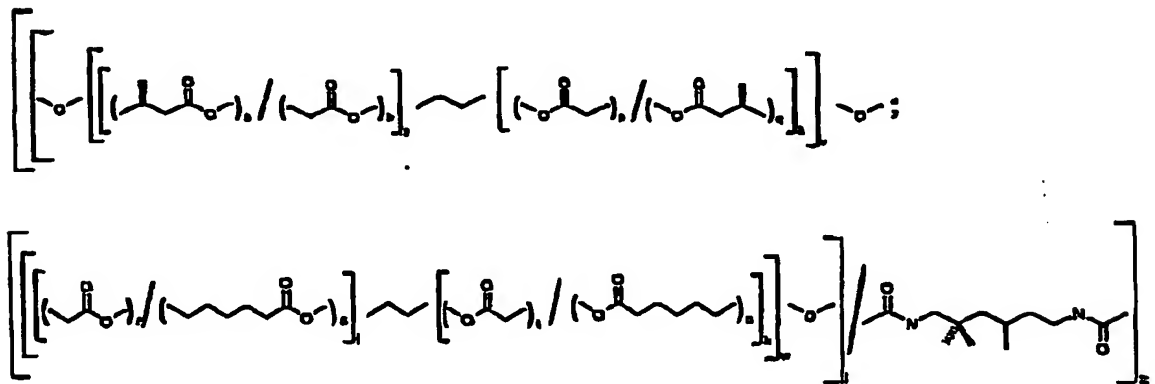
Dihydroxy-[oligo(glycolid-ran-s-caprolacton)-ethylen-
 oligo(glycolid-ran-s-caprolacton)]; α,ω -Dihydroxy-
 [oligo(L)-lactide-ran-s-caprolacton)-ethylen-oligo(L)-
 lactid-ran-s-caprolacton)]; α,ω -Dihydroxy-[oligo (L)-
 5 lactide-ran-glycolid)-ethylen-oligo(L)-lactid-ran-
 glycolide)]; α,ω - Dihydroxy-[oligo(3-(R)-hydroxybutyrat-
 ran-3-(S)-hydroxybutyrat-ran-glycolid)-ethylen-oligo(3-(R)
 hydroxybutyrat-ran-3-(S)hydroxybutyrat-ran-glycolid)]; α,ω -
 Dihydroxy-[oligo-3-(R)-hydroxybutyrat-ran-3-(S)-
 10 hydroxybutyrat-ran-L-lactid-ethylen-oligo(3-(R)-
 hydroxybutyrat-ran-(S)-hydroxybutyrat-ran-L-lactid)] und
 α,ω -hydroxy-[oligo(3-(R)-hydroxybutyrat-ran-3-(S)-
 hydroxybutyrat-ran-s-caprolacton)ethylene-oligo(3-(R)-
 hydroxybutyrat-ran-3-(S)-hydroxybutyrat-ran-s-
 15 caprolacton)].

Die ringöffnende Polymerisation zur Herstellung dieser
 Makrodiole kann auch ohne Katalysator erfolgen. Als
 Diisocyanate für die Herstellung der Polyurethanvariante
 der Blockcopolymere eignen sich insbesondere
 20 Hexamethyldiisocyanat, 2,2,4-
 Trimethylhexamethyldiisocyanat, Cyclohexyl-1,4-
 diisocyanat, Cyclohexyl-1,2-diisocyanat,
 Isophorondiisocyanat, Methyldicyclohexyldiisocyanat und
 L-Lysindiisocyanatmethylester.

25 Für die Herstellung der Polyestervariante der
 Blockcopolymere eignen sich insbesondere Disäurehalogenide
 von Oxalsäure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Glutarsäure,
 Adipinsäure, Pimelinsäure, Korksäure, Azelainsäure,
 Trimethyladipinsäure, Sebazinsäure, Dodecadisäure,
 30 Tetradecandisäure und Hexandecandisäure.

- 7 -

Ein besonders bevorzugtes Blockcopolymer ist
 Poly[poly[α , ω -Dihydroxy-[oligo(3-(R)-hydroxybutyrat)-stat-
 glycolid)-ethylen-oligo-(3-(R)-hydroxybutyrat)-stat-
 glycolid)]alt-2,2,4-trimethylhexamethylen-1,6-
 5 diisocyanat]-co-poly[dihydroxy[oligo-glykolid-ran- ϵ -
 caprolacton)-ethylen-(oligo-glykolid-ran- ϵ -
 caprolacton)]alt-2,2,4-trimethylenhexaethylen-1,6-
 isocyanat] der Formel



10

wobei $a = 1$ bis 50, $b = 1$ bis 10, $p = 1$ bis 10, $q = 1$ bis 50, $r = 1$ bis 10, $s = 1$ bis 50, $t = 1$ bis 10, $u = 1$ bis 50 und $z = 1$ bis 50 ist.

- 8 -

Besonders bevorzugt sind Blockcopolymere und Diole, die in fünf bis sechs Tagen im menschlichen oder im tierischen Körper abbaubar sind. Weitere bevorzugte Blockcopolymere und Diole sind solche, deren Abbau über Monate oder Jahre stattfindet. Die Abbaugeschwindigkeit hängt primär von der Anzahl der Diglycolid- oder Glykolideinheiten ab. Bei Lagerung in einer neutralen Pufferlösung bei 37°C nimmt das Molekulargewicht in Abhängigkeit des Glykolidgehalts mit der Zeit ab.

Trotz des relativ hohen Diglycolid- oder Glykolid-Gehalts respektives-Captolacton Gehalts bildet das erfindungsgemäße Blockcopolymer phasensegregierte kristalline Domänen im festen Polymer aus, die die mechanischen Eigenschaften des erfindungsgemässen Blockcopolymers massgeblich bestimmen, wie zum Beispiel die gute Festigkeit, die Sprödigkeit, sowie die erhöhte Bruchdehnung und Bruchspannung.

Die physikalischen Eigenschaften solcher Blockcopolymere werden durch das Massenverhältnis der kristallinen und der amorphen Polymeranteile massgebend gesteuert. Bevorzugt ist dabei ein kristalliner Anteil von 5 bis 50%. Durch das Diol ist die Menge der kristallinen Komponente, die einen massgebend Einfluss auf die mechanischen Eigenschaften hat, freier wählbar, da die Abbaurrate auch durch das Diol gesteuert werden kann.

Die erfindungsgemässen Blockcopolymere und Diole sind ausgesprochen gut löslich in organischen Lösungsmitteln wie Dioxan, chlorierten Lösungsmitteln, DMSO etc. und haben den besonderen Vorteil, dass ihre physikalischen,

- 9 -

chemischen und biologischen Eigenschaften durch die Anzahl der Diglycolid-Einheiten respektive ϵ -Captolacton Einheiten innerhalb eines breiten Spektrums eingestellt werden können. So können die erfindungsgemässen
5 Blockcopolymere und Diole den jeweils spezifischen Verwendungen angepasst werden.

Die Blockcopolymere können durch Copolymerisation mit weiteren niedermolekularen Verbindungen modifiziert werden. Diese copolymerisierten Verbindungen weisen eine
10 oder mehrere funktionellen Gruppen auf. Bei diesen funktionellen Gruppen kann es sich um geschützte oder ungeschützte reaktive Gruppen handeln, oder um Gruppen, die den Diolen bestimmte Verwendungseigenschaften verleihen. Beispielsweise können diese niedermolekularen
15 Verbindungen die Verwendung der Blockcopolymere als Röntgenkontrastmittel oder in anderen diagnostischen Verfahren wie CT und MRI als Mittel zur Kontrasterhöhung ermöglichen. Wenn es sich bei den funktionellen Gruppen um reaktive Gruppen handelt, ermöglichen sie eine kovalente
20 Bindung von Wirkstoffen an das erfindungsgemässe Blockcopolymer. Bei solchen Wirkstoffen handelt es sich beispielsweise um Diagnostika, wie Kontrastmittel, pharmazeutische Wirkstoffe, Peptide, Proteine, etc. Besonders geeignete niedermolekulare Comonomere sind
25 Diatrizoesäure-mono-glycerylester; 10,11-Dihydroxyundecansäure; Phenacyl-10,11-dihydroxyundecanoat; 2,2-Bis-(hydroxymethyl)-propionsäure; Phenacyl-bis-(hydroxymethyl)-propionat. Dem Fachmann ist bekannt, wie solche Wirkstoffe kovalent an das Diol gebunden werden
30 können.

A 14731 CH 11.11.02 Hz

- 10 -

Eine weitere wichtige Eigenschaft des erfindungsgemässen Diols oder der Blockcopolymere sind ihre thermoplastische Verarbeitbarkeit. Im allgemeinen sind sie bei Temperaturen zwischen 80° bis 200°, vorzugsweise zwischen 100° und 150°, 5 verarbeitbar. Die Verarbeitung kann entsprechend nach bekannten Verfahren durch Extrusion und Blasen oder Spritzgiessen erfolgen. Folien sind auch durch Verpressen herstellbar. Diese thermoplastische Verarbeitbarkeit bringt für die medizinischen Implantate den Vorteil der 10 Anpassbarkeit der Form und Grösse des Implantates. Weiterhin kann chirurgisches Nahtmaterial daraus entsprechend verschweisst werden, was den Verzicht auf das komplizierte Verknüpfen ermöglicht. Denkbare Anwendungen ausserhalb des medizinischen Bereichs sind Fasern zur 15 Herstellung von Textilien, Tapeten, Teppichen, Filter und Bautextilien. Diese Fasern sind sowohl Schmelz- als auch Lösungsverspinnbar.

Die Implantate können auch in Form eines Rohres vorliegen. Unter einem Rohr werden auch Schläuche verstanden. Die 20 Rohre können runde, elliptische und mehreckige Querschnitte aufweisen, wobei innerhalb eines Rohres auch mehrere Kanäle angeordnet sein können. Bei den erfindungsgemässen Implantaten kann eine Neubildung einer funktionellen Gefässwand oder eines Nerven erfolgen. Durch 25 einen Überzug mit funktionellen Gefässzellen kann ein thrombotischer Verschluss in der Langzeitanwendung vermieden werden, d.h. das biokompatible Polymer kann durch neue körpereigene Zellen mit der Zeit substituiert werden. Für bestimmte Verwendungen kann das 30 Implantatmaterial eine poröse Struktur aufweisen. Es kann auch Kapselform zur Aufnahme von pharmazeutischen

- 11 -

Wirkstoffen oder Diagnostika auch in Form von Partikeln aufweisen.

Nachfolgend werden einige Verwendungen der erfindungsgemässen Diol- und der Blockcopolymere im medizinischen Bereich aufgeführt. Selbstverständlich sind weitere Verwendungen möglich.

- 10 - Rohrförmige Strukturen (Gefässersatz, Luftröhrenersatz, Ersatz anderer biologischen Rohrstrukturen) in fester, spiralförmiger, flexibler, expandierbarer, selbstexpandierender, geflochtener und gewirkter Form, die entsprechend dem biologischen und funktionellem Bedarf, an der Innen- respektive Aussenseite physikalisch und pharmakologisch adäquat strukturiert oder beschichtet sein können. Die pharmakologischen Substanzen werden entweder durch Absorption oder kovalente chemische Bindung am Diol oder am Blockcopolymer festgehalten. Ebenso eignen sich die Implantatmaterialien zur Herstellung von Stents (starr, expandierbar, selbstexpandierend) für Gefässe oder andere biologische Röhrenstrukturen (Oesophagus, Gallenwege, Harnwege).
- 20 - Folienförmige Strukturen (Wundabdeckung, Membranoxygenatoren, Hornhautersatzgrundlage etc.) können ebenfalls mit dem erfindungsgemässen Diol oder dem Blockcopolymer hergestellt werden.
- 25 - Fadenförmige Strukturen als chirurgisches Nahtmaterial und zur Verarbeitung zu gewobenen, geflochtenen oder gewirkten Strukturen.
- 30 - Clipförmige oder klammerförmige Strukturen für Klammerngeräte oder Klammern zum Unterbinden kleiner

A 14731 CH 11.11.02 Hz

- 12 -

Blutgefäße und Ausnützung der thermoplastischen Eigenschaften zum Verschluss.

- Feste bis gelartige oder poröse Strukturen als Matrix für die Herstellung von einfachen oder zusammengesetzten biologischen Geweben *in vitro* (Tissue engineering *in vivo*), Anwendung in der topischen Wundbehandlung.
- Prekonditionierte Platzhalter für Hautersatz, Fettgewebe, Sehnen, Knorpel und Knochen, Nerven etc.).
- Polymere Strukturen, die auf Grund der physikalischen respektive biologischen Ladungseigenschaften und physikalischen Strukturen (Schäume, Gel, Mikro- und Nanosphären) und der Oberflächenstruktur, die Abgabe therapeutischer (Hormone, Medikamente) oder kosmetischer (Liposomen, Proteine, Vitaminen) Substanzen über innere anatomische Strukturen oder über Haut ermöglichen.
- Mittel aus dem erfindungsgemässen Material zur Verödung von Varikocelen, Varizen der Beine (Ösophagusvarizen) oder von gastrointestinalen Blutungsquellen (endoskopisch oder transvaskulär).
- Formkörper, die in geeigneter Form und Beladung mit bioaktiven Substanzen die reversible oder irreversible Antikonception durch Blockierung (Ovidukt, Duktus spermaticus) ermöglichen.
- Künstliche Gehörknöchelchen (Ossicles) und künstliche Herzklappen, Aorten und kardiovaskuläre Gefäße.

Das erfindungsgemässe Diol oder Blockcopolymer kann ausserdem als Grundlage für Züchtung von Hornhautzellen auf Folien zur Transplantation als Hornhautersatz verwendet werden. Ausserdem sind weitere

A 14731 CH 11.11.02 Hz

- 13 -

Verwendungsmöglichkeiten in entsprechenden physikalischen und oder biologischen Form in den medizinischen Dental-, Mikro- oder Nanotechnologien.

Die erfindungsgemässen Diole sind in in vitro Zellkulturen mit Makrophagen und Fibroblasten auf Grund der Beobachtung von Zelladhäsion, Zellwachstum, Zellvitalität und Zellaktivierung sowie der Produktion von extrazellulären Proteinen und Zytokinen ausserst biokompatibel.

10 Nachfolgend wird die Erfindung anhand von Beispielen weiter veranschaulicht.

Beispiel 1

Herstellung von α,ω -Dihydroxy [oligo(3-(R)

15 -hydroxybutyrat)-ethylen-oligo(3-(R)-hydroxybutyrat)] durch Transesterifizierung von Poly[(R)-3-hydroxybutyrat] mit Ethylenglykol.

1055g Poly[(R)-3-hydroxybutyrat] / Biopol (ICI) werden unter N₂ in 3 l Diglyme bei 140° C gelöst. Dann werden 20 246 g Ethylenglykol und 5.21 g Dibutylzinndilaurat (Kat.) zugegeben. Nach einer Stunde wird 1.5 g (125°C) und nach weiteren 2.5 Stunden nochmals 1.2 g Katalysator zugesetzt. Der Abbau wird durch GPC Messungen ständig verfolgt und in 25 Intervallen von 1 h werden zusätzliche 0,6 g Katalysator zugesetzt bis das angestrebte Molekulargewicht des Abbauprodukts erreicht ist. Kontrolle des

- 14 -

Molekulargewichtes durch GPC. Der Abbruch des Abbaus erfolgt durch Ausfällen des Polymers in 10 l Wasser.

Das abgebaute Oligomer wird abfiltriert und insgesamt 5
5 mal in ca. 6 bis 7 l dest. Wasser aufgeschlämmt und nach
20 h wieder abfiltriert. Nach dem letzten Waschgang wird
das körnige Oligomer während einer Stunde trocken gesaugt
und danach in 2 grosse Kristallisierschalen zuerst im
Trockenschrank bei 50°C im Vakuum getrocknet. Danach im
10 Hochvakuum (10^{-2} bar) für 30 Stunden am Trockenschrank bei
60°C weitergetrocknet.

Die Löslichkeit des getrockneten Oligomers in chlorierten
Lösungsmitteln ist sehr ausgeprägt von der Kristallinität
15 des erhaltenen Produkts abhängig. Die Oligomere können beim
Lagern Nachkristallisieren.

Hochkristalline Oligomere werden in Chloroform heiss
gelöst und die heisse Lösung wird durch Soxhlethülsen
druckfrei filtriert. Anschliessend werden die
20 abfiltrierten Oligomeren in kaltem Methanol gefällt.
Niedriger kristalline Oligomeren werden in warmem
Methylenchlorid gelöst, oder in einem Knofler-Boehm
Extraktor heiss mit Methylenchlorid extrahiert so dass
eine konzentrierte Lösung resultiert. Das Oligomer wird
25 durch Fällern und Filtrieren aus kaltem Methanol wieder
isoliert.

Die Ausbeute des Produkts ist sehr stark von der
thermischen Vorgeschichte des Produkts abhängig und
beträgt ca 30-50%.

- 15 -

Reinigung vom Zinnkatalysator:

a) Grobreinigung: Das feste Oligomer wird in einer Soxhlet Apparatur mit Methanol extrahiert. Ca 10% der kleineren Oligomere werden mitextrahiert. Reinheitsbereich bezüglich Zinn um 500 ppm.

b) Das verdünnte Filtrat in Methylenchlorid wird chromatographisch über ein Kieselgel 60 μ - Säule gereinigt. Erzielbare Reinheit ca 30 ppm Zinn.

10

Säulenhöhe ca. 15 cm, Durchmesser 3 cm. Das Filtrat wird aufkonzentriert, bis Oligomere bei 35°C auszufallen beginnen. Dann wird die Lösung (4,5 l) wurde in 10 l Petrolether 30/50 gegossen, so dass das Oligomer ausfällt..

15

Der Niederschlag wird abfiltriert und getrocknet.

20 Beispiel 2

Synthese von α,ω -Dihydroxy[oligo-3-(R)-hydroxybutyrat-stat-glycolid)- ethylen-oligo- (3-(R)-hydroxybutyrat-stat-glycolid)]

25

Die Transesterifizierung von α,ω -Dihydroxy[oligo-3-(R)-hydroxybutyrat)- ethylen-oligo- (3- (R)-hydroxybutyrat)] mit Diglycolid wurde in einem ölbeheizten doppelwandigen

A 14731 CH 11.11.02 Hz

- 16 -

350 ml Reaktor, der mit einem Temperaturfühler, Kapillare für Stickstoff als Schutzgas und einem Rückflusskühler auf einem Tropftrichter mit Druckausgleich bestückt war, durchgeführt. Der Tropftrichter wurde mit Molekularsieb A4
5 gefüllt. Als Lösungsmittel diente Diglym, oder Xylol-Isomerengemisch. Das Diol α,ω -Dihydroxy[oligo-3-(R)-hydroxybutyrat)- ethylen- oligo-(3-(R)-hydroxybutyrat)] wurde in diesem Lösungsmittelgemäss Tabelle 1 gelöst und zum Sieden erhitzt. Die gewünschte Menge des Diglykolids
10 wurde in trockenem Diglym gelöst und mittels einer Dosierpumpe in der gewünschten Menge pro Zeiteinheit langsam zum Reaktorinhalt zugegeben. Der Katalysator Dibutylzinndilaureat wurde zu Beginn der Glykolidzugabe in den Reaktor gegeben. Die Menge des zugegebenen
15 Katalysators lag zwischen 0 - 10 Gew% bezogen auf das Diglykolid. Die gesamte Reaktionsdauer wurde in einigen Versuchen im Vergleich zur Glykolidzugabezeit erhöht, um den Glykolideinbau quantitativer zu bekommen. Die Reaktionstemperatur betrug 140°C, bei E7 130°C und E8
20 120°C. Nach der Reaktion wurde das Polymer in der 5-fachen Menge n-Hexan gefällt, abfiltriert und getrocknet.

Reinigung von Dihydroxy[oligo-3-(R)-hydroxybutyrat-stat-glycolid)- ethylen-oligo-(3-(R)- hydroxybutyrat-stat-glycolid)] : Sinkt das Verhältnis bei der
25 Transesterifikation von eingesetzten 3-(R)-hydroxybutyrateinheiten/ Glykolateinheiten unter einen Wert von ca 3, so entsteht gegen das Ende der Transesterifikation im Reaktionsgemisch eine leichte
30 Trübung, die auf die Entstehung unlöslicher Oligoglykolide zurückgeführt werden kann. Das Polymer kann auf folgende

-17-

Weise von diesen Teilen, dem Katalysator DBTL und von Diglykolid gereinigt werden:

- 25 g Rohpolymer werden in einem Soxhlet mit Kühlmantel unter Kühlen auf 18°C während 6h mit Methanol extrahiert und danach im Vakuum getrocknet. Anschliessend wird das Polymer im gleichen gekühlten Soxhlet mit trockenem Methylenchlorid extrahiert und mit der fünffachen Menge trockenem Methanol gefällt und am Vakuum getrocknet. Ausbeute: 86% des Rohpolymers.

10

Tab. 1 Reaktionsbedingungen

Proben- bezeich- nung	PHB-diol [g]	Glykolid [g]	Zugabe - menge [g/h]	Zugabe - menge [%/h]	Zugabe- zeit [h]	Reaktions - dauer [h]	Diglym [ml]
E1	20.04	2.08	0.12	5.8	17.8	23.5	170
E2	20.04	2.08	0.17	8.2	12.0	12.0	170
E3	19.73	4.2	0.35	8.3	11.0	18.0	170
E4	20.07	6.66	0.36	5.4	18.5	18.5	170
E5	20.04	6.64	0.3	4.5	22.0	22.0	170
E6	100.02	33.75	1.02	3.0	33.0	44.0	340
E7	150.36	50.25	1.26	2.5	40.0	62.0	400
E8	20.8	5.4	0.34	6.8	16.0	33.5	200

Tabelle2: Einbau der Glykolateinheiten in die PHB-Diole

Proben- bezeichnung	Molares Verhältnis der eingesetzten Monomer- einheiten HB/G	Molares Verhältnis der im Polymer nach NMR gefundenen Gruppen HB/G	Anteil von trans- esterifizierte m Glykolid in %	Anteil von trans- esterifizierte m Glykolid in Blöcken von 3 und mehr Einheiten in %
E1	6:1	34:1	18	16
E2	6:1	31:1	19	16

- 18 -

E3	3:1	9:1	33	33
E4	2:1	3:1	67	44
E5	2:1	4.7:1	43	47
E6	2:1	4.7:1	43	33
E7	2:1	4.7:1	27	70
E8.5	2.5:1	4:1	63	33

Tabelle3: Zeitlicher Verlauf von Experiment 2

5

Proben- bezeichnung	Zeit der Proben- entnahme nach Reaktions- beginn	Zugefügte Glykolid- menge be- zogen auf Total [%]*	Maximales Verhältnis 3-(R)- hydroxy- butyrat/ Glykolat im Polymer	Gefundenes Verhältnis 3-(R)- hydroxy- butyrat/ Glykolat im Polymer	Glykolat- umsatz [%]	Anteil von transeteri- fizier- tem Glykolid in Blöcken von 3 und mehr Einheiten [%]
E 8.1	6.0	40	6.2:1	22:1	20	20
E 8.2	8.5	90	4.9:1	10:1	49	23
E 8.3	14.5	88	2.8:1	5.7:1	50	33
E 8.4	16.0	100	2.5:1	4:1	63	47
E8.5	33.5		2.5:1	4:1	63	33

10

- 19 -

Beispiel 3

Herstellung von Poly[poly[α,ω -dihydroxy[oligo-3-(R)-hydroxybutyrat-stat-glycolid)-ethylen-oligo-(3-(R)-hydroxybutyrat-stat-glycolid)]-alt-2,2,4-trimethylhexamethylen-1,6-diisocyanat]-co-poly[α,ω dihydroxy[oligo-glykolid-ran- ϵ -caprolactone)-ethylen-(oligo-glykolid-ran- ϵ -caprolactone)]-alt-2,2,4-trimethylhexamethylen-1,6-diisocyanat].

10

Die Polymerisation wurde in einem ölbeheizten doppelwandigen 1000 ml Reaktor, der mit einem Temperaturfühler, Kapillare für Stickstoff als Schutzgas und einem Rückflusskühler auf einem Tropftrichter mit Druckausgleich bestückt war, durchgeführt. Der Tropftrichter wurde mit Molekularsieb A4 gefüllt. Der Reaktor wurde mit 400 ml 1,2-Dichlorethan und 31,3 g Dihydroxy[oligo-3-(R)-hydroxybutyrat-stat-glycolid)-ethylen-oligo-(3-(R)-hydroxybutyrat-stat-glycolid)] , M_n = 2440, Produkt aus E7, beschickt und aufgeheizt, bis das Lösungsmittel in den Kühler aufgestiegen war und über das Molekularsieb rückflussierte. Es wurde rückflussiert, bis das Lösungsmittel auf unter 20 ppm getrocknet war. Dann wurden 46,25 g Dihydroxy[oligo-glykolid-ran- ϵ -caprolactone)-ethylen-(oligo-glykolid-ran- ϵ -caprolactone)] M_n = 1320 (3-(R)-hydroxybutyrat/glycolat = 1:1) und 10,01 g 2,2,4- und 1,4,4-Trimethylhexamethylendiisocyanat, Isomerengemisch, zugefügt. Als Katalysator wurden 100 μ l Dibutylzinndilauret zugegeben.

Die Polymerisation wurde bei 85°C während 5 Tagen durchgeführt. Während dieser Reaktionsdauer wurde die

30

A 14731 CH 11.11.02 Hz

-20-

Reaktion mittels GPC und Infrarotspektroskopie verfolgt.
 Nach dem dritten Reaktionstag wurden noch weitere 5 Gew.-%
 des amorphen Diols in mehreren Schritten zugesetzt bis das
 Molekulargewicht unverändert blieb und im IR die Isocy-
 5 anatbande vollständig verschwunden war. Die Polymerisation
 wurde durch Ausfällen des Polymers in der fünffachen Menge
 von kaltem Methanol abgebrochen. Das Polymer wurde
 abfiltriert und am Vakuum getrocknet.

10 Beispiel 4

Hydrolytischer Abbau von Poly[poly[α,ω -dihydroxy[oligo-3-
 (R)-hydroxybutyrat-stat-glycolid)-ethylen-oligo-(3-(R)-
 hydroxybutyrat-stat-glycolid)]-alt-2,2,4-
 15 trimethylhexamethylen-1,6-diisocyanat]-co-poly[α,ω -
 dihydroxy[oligo-glykolid-ran- ϵ -caprolactone)-ethylen-
 (oligo-glykolid-ran- ϵ -caprolactone)]-alt-2,2,4-
 trimethylhexamethylen-1,6-diisocyanat] im Vergleich zum
 Referenzpolymer Poly[poly[α,ω -Dihydroxy[oligo-3-(R)-
 20 hydroxybutyrat)-ethylen-oligo-(3-(R)-hydroxybutyrat]-
 alt-2,2,4-trimethylhexamethylen-1,6-diisocyanat]-co-
 poly[α,ω -dihydroxy[oligo-glykolid-ran- ϵ -caprolactone)-
 ethylen-(oligo-glykolid-ran- ϵ -caprolactone)]-alt-2,2,4-
 trimethylhexamethylen-1,6-diisocyanat]
 25 Glycolid/ ϵ -caprolactone = 1/1 molar ; PHB/glykolid-Diol aus
 Experiment 1.

Der Einfluss des Glykolid modifizierten PHB-diols auf die
 Abbaurate wurde bezüglich eines strukturell analogen
 30 Polymers mit unmodifiziertem PHB-diol ermittelt. Die
 Abbauprobe wurden am pulverförmigen Rohpolymer und an

- 21 -

Polymerproben durchgeführt, die zuvor zu Filmen und
offenporigen Schäumen (Porengrösse ca 50 - 300 µm)
verarbeitet wurden.

Vom Polymer aus Beispiel 2 und dem Referenzpolymer wurden
5 je 3 Schaum- und 3 Pulverproben sowie 20 Filmproben
angesetzt. Die Einwägen lagen zwischen 0,1 und 1 g. Die
Proben wurden in verschliessbaren Plastikgefässen in 40 ml
destilliertem Wasser bei 37°C, über einen Zeitraum von bis
zu 88 Tagen gelagert. Zur Vermeidung des Algenwachstums
10 wurden 40 mg Natriumazid zu jeder Probe gegeben. Für die
Molmassenbestimmung ist in Abständen von einem Tag bis zu
drei Wochen abwechselnd aus den drei Kolben, jeweils vom
Schaum und Pulver eine kleine Materialmenge entnommen, in
Vakuumschrank bei Raumtemperatur getrocknet und die
15 Molmasse mittels GPC bestimmt worden. Für die Zugversuche
wurden jeweils 5 Folien entnommen, die im Vakuumschrank
bei Raumtemperatur getrocknet wurden. Die Filmproben
wurden durch Spannungs- Dehnungsmessungen charakterisiert.
Je 5 Filme sowie Schaum und Pulverproben der
20 Ausgangsprodukte sind bei Beginn des Abbauesversuches
getestet worden.

In Figur 1 wird die Abnahme der Molmasse des Schaums
gezeigt. In Figur 2 wird die Abnahme der Molmasse des
Pulvers gezeigt.

25 Dabei konnte mit einer Exponentialfunktion mit Trendlinie
folgende Halbwertszeit festgestellt werden:

Probenbezeichnung	Halbwertszeit [d]
Polymerschaum	8.9
Referenzschaum	19.5
Polymerpulver	8
Referenzpulver	18

- 22 -

Beispiel 5

Synthese von α,ω -Dihydroxy[oligo-3-(R)-hydroxybutyrat-co-
s-caprolacton)- ethylen-oligo- (3-(R)-hydroxybutyrat-co-s-
5 caprolacton)]

In einem 10l doppelwandigen Glasreaktor wurden 5l Xylol
vorgelegt und anschliessend 4 kg PHB Biomer Pulver
dazugegeben und vermischt. Beim Aufheizen des Reaktor auf
10 140°C begann das Biomer langsam zu schmelzen. Zum
schmelzenden Biomer wurden 98.93g Ethylehglykol und 390g -
s-Caprolacton und 100 ml Dibutylzinndilaureat zugegeben.
Zur Kontrolle des Abbaus wurden in Intervallen Proben
genommen und mittels GPC untersucht. Als nach 22h
15 Reaktionszeit die Molmasse des Abbauprodukts mit einer
Referenzsubstanz von 2660 Dalten uübereinstimmte wurde die
Reaktion abgebrochen und das Produkt wie unter Beispiel 1
aufgearbeitet. Die NMR Analyse des Produkts zeigte, dass
das Produkt die theoretische Menge von s-Caprolacton
20 enthielt. Ueber die Verteilung der Comonomeren konnte
keine Aussage abgeleitet werden.

Ausbeute: 85%

25

- 23 -

Patentansprüche

1. Biokompatibles Blockcopolymer mit mindestens zwei chemisch verschiedenen Blockbausteinen erhältlich durch lineare Polykondensation von einem ersten Diol mit einer Komponente ausgewählt aus der Gruppe eines zweiten Diols, einem α,ω -Dihydroxy-polyester oder einem α,ω -Dihydroxy-polyether in Anwesenheit von Diisocyanat, Disäurehalogenid oder Phosgen, wobei das erste und das zweite Diol gleich oder verschieden sein können und erhältlich sind durch Transesterifikation von α,ω -Dihydroxy-[oligo(3-(R)-hydroxybutyrat)-ethylen-oligo-3-(R)-hydroxybutyrat) mit Diglycolid oder ϵ -caprolacton, der α,ω -Dihydroxy-polyester durch Transesterifikation von Poly-(R)-hydroxyvaleriansäure oder deren Copolymeren mit 3-Hydroxyvaleriansäure mit Ethylenglykol erhältlich ist, und der α,ω -Dihydroxy-polyether ausgewählt ist aus der Gruppe von α,ω -Dihydroxy-poly(oxytetra-methylen), α,ω -Dihydroxy-poly(oxyethylen) und Copolymeren von Ethylenglykol und Propylenglykol.
2. Poly[poly(α,ω -Dihydroxy-[oligo(3-(R)-hydroxybutyrat)-stat-glycolid)-ethylen-oligo-(3-(R)-hydroxybutyrat-stat-glycolid)]alt-2,2,4-trimethylhexamethylen-1,6-diisocyanat]-co-poly[dihydroxy[oligo-glykolid-ran- ϵ -caprolacton)-ethylen-(oligo-glykolid-ran- ϵ -caprolacton)]alt-2,2,4-trimethylenhexaethylen-1,6-isocyanat] als Blockcopolymer nach Anspruch 1.

- 24 -

3. Poly[poly[α,ω -Dihydroxy-[oligo(3-(R)-hydroxybutyrat)-co-s-caprolacton)-ethylen-oligo-(3-(R)-hydroxybutyrat-co-s-caprolacton)]alt-2,2,4-trimethylhexamethylen-1,6-diisocyanat]-co-
- 5 poly[dihydroxy[oligo-glykolid-ran-s-caprolacton)-ethylen-(oligo-glykolid-ran-s-caprolacton)]alt-2,2,4-trimethylenhexaethylen-1,6-isocyanat] als Blockcopolymer nach Anspruch 1.
4. Biokompatibles Copolymer nach einem der vorangehenden
- 10 Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass es biologisch abbaubar ist.
5. Biokompatibles Copolymer nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass es im menschlichen und im tierischen Körper abbaubar ist.
- 15 6. Biokompatibles Copolymer nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass es thermoplastisch verarbeitbar ist.
7. Blockcopolymer einem der vorangehenden Ansprüche, erhältlich durch lineare Cokondensation mit weiteren
- 20 niedermolekularer Verbindungen mit zusätzlichen funktionellen Gruppen.
8. Blockcopolymer nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass es chemisch gebundene pharmazeutische Wirkstoffe oder Diagnostika enthält.
- 25 9. Formkörper, enthaltend ein Blockcopolymer nach einem der vorangehenden Ansprüche.
10. Medizinisches oder tiermedizinisches Implantat, enthaltend ein biokompatibles Copolymer nach einem der vorangehenden Ansprüche.

A 14731 CH 11.11.02 Hz

-25-

11. Implantat nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, dass es eine poröse Struktur aufweist.
12. Implantat nach einem der Ansprüche 10 oder 11 in Form eines Rohres mit einem oder mehreren Kanälen.
- 5 13. Implantat nach einem der Ansprüche 10 oder 12 in Form einer Herzklappe.
14. Chirurgisches Hilfsmittel, bestimmt zur Anbringung im und am menschlichen oder tierischen Körper, enthaltend das biokompatible Copolymer gemäss einem
10 der vorangehenden Ansprüche.
15. Biokompatibles Diol, erhältlich durch Transesterifikation von α,ω -Dihydroxy-[oligo(3-(R)-hydroxybutyrat)-ethylen-oligo-(3R)-hydroxybutyrat) mit Diglycolid.
- 15 16. Biokompatibles Diol, erhältlich durch Transesterifikation von α,ω -Dihydroxy-[oligo(3-(R)-hydroxybutyrat)-ethylen-oligo-(3R)-hydroxybutyrat) mit ϵ -caprolacton.
17. α,ω -Dihydroxy-[oligo(3-R-hydroxybutyrat)-stat-glycolid)-ethylen-oligo-(3R)-hydroxybutyrat-stat-glycolid) als Diol nach Anspruch 15.
20
18. α,ω -Dihydroxy-[oligo(3-R-hydroxybutyrat)-co- ϵ -caprolacton)-ethylen-oligo-(3R)-hydroxybutyrat-co- ϵ -caprolacton) als Diol nach Anspruch 16.
- 25 19. Verfahren zur Herstellung eines Diols nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, dass α,ω -Dihydroxy-[oligo(3-R-hydroxybutyrat)-ethylen-oligo-3-(R)-hydroxybutyrat) mit Diglycolid umgesetzt wird.

- 26 -

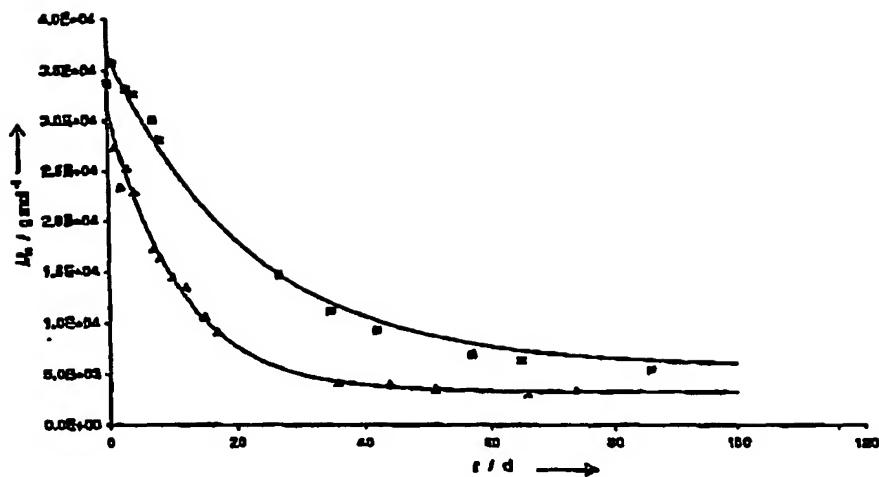
20. Verfahren zur Herstellung eines Diols nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, dass α,ω -Dihydroxy-[oligo(3-R-hydroxybutyrat)-ethylen-oligo-3-(R)-hydroxybutyrat) mit ϵ -caprolacton umgesetzt wird.
- 5 21. Verfahren nach einem der Ansprüche 19 oder 20, dadurch gekennzeichnet, dass die Umsetzung in Anwesenheit eines Katalysators durchgeführt wird.

- 27 -

Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft ein biokompatibles Blockcopolymer, enthaltend das Polykondensationsprodukt eines Diols und
5 einer weiteren Komponente ausgewählt aus der Gruppe von des gleichen Diol, einem α,ω -Dihydroxy-polyester oder einem α,ω -Dihydroxy-polyether. Ausserdem betrifft die Erfindung ein medizinisches Implantat, enthaltend das Blockcopolymer, die Verwendung des Blockcopolymers zur
10 Herstellung eines medizinischen Implantats, sowie ein Diol und das Verfahren zur Herstellung desselben.

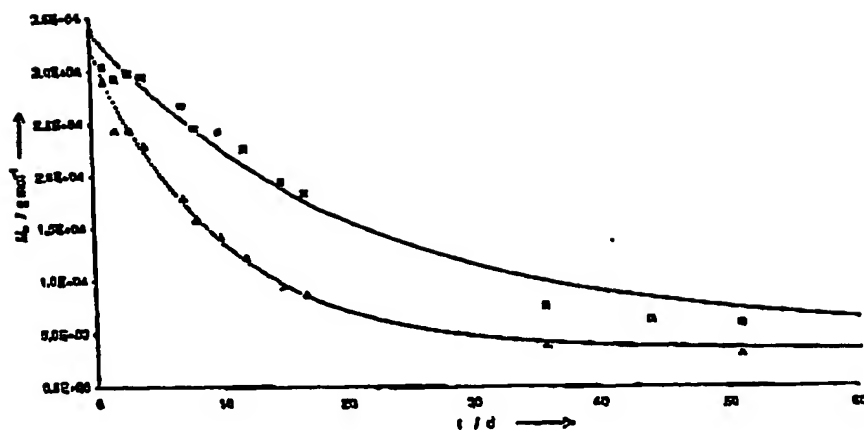
Das Diol ist erhältlich durch Transesterifikation von α,ω -Dihydroxy-[oligo(3-(R)-hydroxybutyrat)-ethylen-oligo-(3R)-hydroxybutyrat) mit Diglycolid oder ϵ -caprolacton, wobei
15 die Transesterifikation vorzugsweise in Anwesenheit eines Katalysators durchgeführt wird.



Abnahme der Molmasse der Schäume in Abhängigkeit der Lagerung in Wasser

-  Polymer mit Trendlinie
-  Referenzpolymer mit Trendlinie

Figur 1

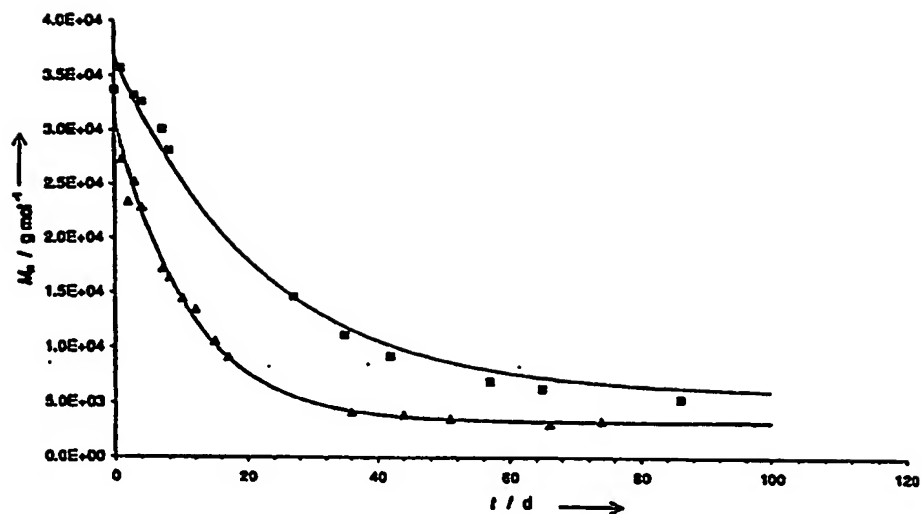


Abnahme der Molmasse des Pulvers in Abhängigkeit der Lagerung in Wasser

▲ Polymer mit Trendlinie

■ Referenzpolymer mit Trendlinie

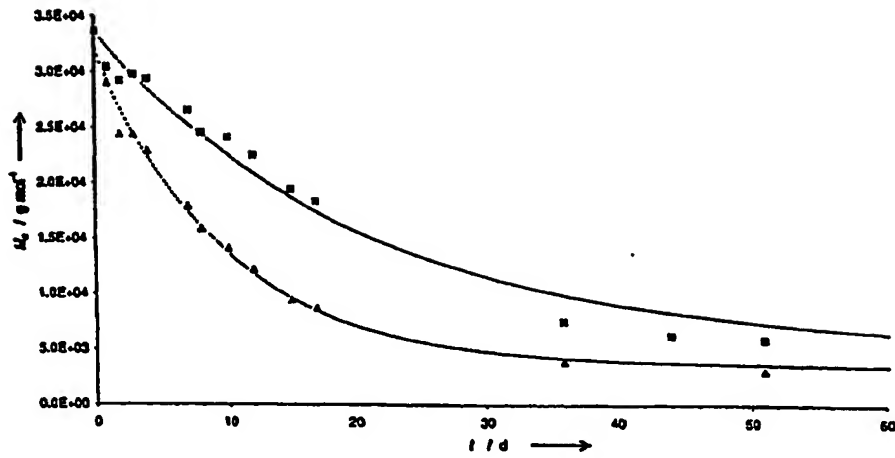
Figur 2



Abnahme der Molmasse der Schäume in Abhängigkeit der Lagerung in Wasser

-  Polymer mit Trendlinie
-  Referenzpolymer mit Trendlinie

Figur 1



Abnahme der Molmasse des Pulvers in Abhängigkeit der Lagerung in Wasser


▲ Polymer mit Trendlinie

■ Referenzpolymer mit Trendlinie

Figur 2

PCT

Request for issuing certified priority documents

International application No. PCT/EP 04/051621	Date of mailing: 02 09 04
1. The applicant has requested the RO/EP to issue (a) certified copy(copies) of: PCT/EP application: _____ European application: 032 21860.9	
2.1 EARLIER PCT/EP APPLICATION TREATED IN ANOTHER SIS <input type="checkbox"/> TO: _____ (room _____) Please make one copy of the originally filed second sheet of Form PCT/RO/101 and of the description, claims, abstract and drawings of the earlier PCT/EP application (cf. item 1) and forward that copy, together with the dossier of the earlier PCT/EP application and the hereby attached dossier of the subsequent PCT/EP application, to "Special Searches and Output" (room S00H-05) for preparation of the required certified priority document. NOTE TO "SPECIAL SEARCHES AND OUTPUT": After completion please: send to the undersigned the certified priority document together with the dossier of the subsequent PCT/EP application and return the dossier of the earlier PCT/EP application to the above named addressee.	
2.2 EARLIER PCT/EP APPLICATION TREATED WITHIN THE SAME SIS <input type="checkbox"/> TO: "SPECIAL SEARCHES AND OUTPUT" (room S00H-21) Please prepare one certified priority document of the copy of the originally filed second sheet of Form PCT/RO/101 and of the description, claims, abstract and drawings included in the attached dossier of the earlier PCT-application and, after completion, forward the certified copy directly to the undersigned together with the dossiers of the earlier and subsequent PCT/EP applications.	
2.3 EARLIER PHOENIX EUROPEAN APPLICATION <input checked="" type="checkbox"/> TO: "SPECIAL SEARCHES AND OUTPUT" (room S00H-21) Please prepare one certified priority document of the earlier PHOENIX European application (cf. item 1) as originally filed and, after completion, forward the certified copy directly to the undersigned.	
URGENT	
3 ORIGINAL PCT/EP APPLICATION <input checked="" type="checkbox"/> TO: "SPECIAL SEARCHES AND OUTPUT" (room S00H-21) Please prepare ____ certified priority document(s) of the copy of the originally filed second sheet of Form PCT/RO/101 and of the description, claims, abstract and drawings included in the attached dossier of the PCT/EP application and, after completion, forward it(them) directly to the undersigned together with the PCT/EP dossier.	
4. PAYMENT OF THE ADMINISTRATIVE FEE (CODE 029) <input checked="" type="checkbox"/> Paid / Booked <input type="checkbox"/> Not Paid / Not yet booked	
5. NOTE TO THE UNDERSIGNED: The following coding must be made in PIPS: - either CCIB (where the certified copy is intended for the IB) - or CCAP (in the other cases)	
<div style="display: inline-block; border: 1px solid black; padding: 5px;">Undersigned:  Room: S08A26</div>	



**Europäisches
Patentamt**

**European
Patent Office**

**Office européen
des brevets**

Bescheinigung

Certificate

Attestation

Die angehefteten Unterla-
gen stimmen mit der
ursprünglich eingereichten
Fassung der auf dem näch-
sten Blatt bezeichneten
europäischen Patentanmel-
dung überein.

The attached documents
are exact copies of the
European patent application
described on the following
page, as originally filed.

Les documents fixés à
cette attestation sont
conformes à la version
initialement déposée de
la demande de brevet
européen spécifiée à la
page suivante.

Patentanmeldung Nr. Patent application No. Demande de brevet n°

03291860.9

Der Präsident des Europäischen Patentamts;
Im Auftrag

For the President of the European Patent Office

Le Président de l'Office européen des brevets
p.o.

R C van Dijk



Anmeldung Nr:
Application no.: 03291860.9
Demande no:

Anmeldetag:
Date of filing: 28.07.03
Date de dépôt:

Anmelder/Applicant(s)/Demandeur(s):

Canal + Technologies
34, Place Raoul Dautry
75906 Paris Cedex 15
FRANCE

Bezeichnung der Erfindung/Title of the invention/Titre de l'invention:
(Falls die Bezeichnung der Erfindung nicht angegeben ist, siehe Beschreibung.
If no title is shown please refer to the description.
Si aucun titre n'est indiqué se référer à la description.)

Procédé de détection automatique de protocole de transmission pour objet portable
de type carte à puce ou clé à puce

In Anspruch genommene Priorität(en) / Priority(ies) claimed /Priorité(s)
revendiquée(s)
Staat/Tag/Aktenzeichen/State/Date/File no./Pays/Date/Numéro de dépôt:

Internationale Patentklassifikation/International Patent Classification/
Classification internationale des brevets:

H04L29/06

Am Anmeldetag benannte Vertragstaaten/Contracting states designated at date of
filing/Etats contractants désignées lors du dépôt:

AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HU IE IT LU MC NL
PT RO SE SI SK TR LI

La présente invention concerne la détection automatique de
protocole de transmission pour objet portable du type carte à puce ou clé à
5 puce.

Elle trouve une application générale dans l'échange de données
entre un objet portable et un dispositif d'interface et, plus particulièrement,
l'échange de données entre un récepteur/décodeur utilisé pour
désembrouiller en réception des programmes de télévision embrouillés et un
10 objet portable du type carte à puce ou clé à puce d'un abonné.

Aujourd'hui, la majorité des cartes à puces du marché répondent à
une norme spécifique, définie notamment dans les documents ISO/CEI
7816-3 et -4. Cette norme concerne notamment le protocole de transmission
entre la carte à puce et le dispositif d'interface avec lequel elle coopère.

15 Du fait de cette norme, une multitude d'outils et de logiciels
existent pour la réalisation des dispositifs d'interface tels que des lecteurs de
cartes à puce, des pilotes de commande, des outils de test et de validation,
des machines de personnalisation de cartes, etc.

En pratique, la norme prévoit que le protocole de transmission par
20 défaut et les éventuels autres protocoles de transmission offerts par la carte
sont indiqués au dispositif d'interface par l'intermédiaire d'un paramètre,
dénommé T, qui est acheminé dans la réponse de la carte à la mise sous
tension de ladite carte. La norme prévoit également la possibilité pour le
dispositif d'interface de sélectionner au moins un autre protocole de
25 transmission que celui initialement retenu par la carte.

Par ailleurs, on connaît des applications telle que la télévision à
péage, qui utilise des objets portables à puce possédant des formats non
standardisés, par exemple, sous la forme de clés et qui travaillent selon des
protocoles différents de ceux proposés dans la norme mentionnée ci avant.

30 Par exemple, de telles applications concernent les
récepteurs/décodeurs dits analogiques de type SYSTER (Marque déposée),

déployés par exemple en France pour désembrouiller en réception des programmes de télévision embrouillés.

Pour de tels objets portables à puce qui ne possèdent pas de format et de protocole standardisés et qui sont généralement produits à relative petite échelle, le coût de revient peut être très élevé.

De plus, le test et l'intégration de tels objets portables à puce ne sont pas facilités par le fait qu'aucun outil standard ne peut être utilisé.

La présente invention apporte justement une solution à ces problèmes.

Elle porte sur un procédé de traitement de données échangées entre un objet portable et un dispositif d'interface.

Selon une définition générale de l'invention, le procédé comprend un mode de détection de protocole mis en œuvre au sein et par l'objet portable dans lequel il est prévu les étapes suivantes :

- a) après émission d'une réponse à la mise sous tension de l'objet portable, recevoir de la part du dispositif d'interface un signal initial ;
- b) échantillonner, dans l'objet portable, ledit signal initial selon au moins l'une de première et seconde cadences associées à des premier et second protocoles respectifs ;
- c) comparer, dans l'objet portable, au moins un échantillon d'un signal d'échantillonnage résultant, à au moins une condition clé de protocole propre à l'un des premier et second protocoles ; et
- d) en fonction du résultat de la comparaison, traiter dans l'objet portable les données échangées selon l'un des premier ou second protocoles de communication.

Grâce au procédé selon l'invention, l'objet portable est capable de gérer au moins deux protocoles de transmission dont l'un est typiquement normalisé selon une norme désirée telle que la norme ISO 7816-3 ou analogue, et l'autre, non normalisé, par exemple, celui du protocole SYSTER (Marque déposée).

La sélection du type de protocole de transmission est faite automatiquement par l'objet portable lors de la réception du signal initial transmis par le dispositif d'interface, juste après la mise sous tension de l'objet portable. Le dispositif d'interface ne prend aucune décision concernant la sélection du protocole de transmission. Ainsi, si l'objet portable est dans un mode de fonctionnement selon le protocole SYSTER, il sera remédié à l'incapacité de ce protocole SYSTER à gérer un basculement du fonctionnement de l'objet portable vers un autre protocole de type ISO en prévoyant les étapes du procédé énoncées ci-dessus.

Le procédé selon l'invention permet d'exploiter des outils standards largement répandus (lecteurs de cartes, outils de personnalisation, outils de tests), tout en permettant à l'objet portable de répondre à un protocole de transmission différent de celui conforme à la norme ISO et spécifique à un protocole propriétaire, tel que celui proposé par les récepteurs/décodeurs analogiques de télévision de type SYSTER (Marque déposée).

Le procédé selon l'invention supporte aussi bien un protocole spécifique qu'un protocole normalisé sans pour autant devoir gérer des paramètres de configuration lors de la personnalisation de l'objet portable. Il n'y a ainsi aucune incidence sur les spécifications externes de l'application embarquée.

En pratique, l'objet portable est une carte à puce implémentant des protocoles conforme à la norme ISO 7816-3 ou analogue (pour les tests, etc...), et un protocole de communication de type SYSTER (Marque déposée) (pour application à la télévision numérique).

Selon une réalisation, l'étape b) consiste à échantillonner ledit signal initial selon les première et seconde cadences tandis que l'étape c) consiste à comparer au moins un échantillon respectif de chacun des deux signaux d'échantillonnage résultants à des première et seconde conditions clés respectives, chaque condition clé étant propre à l'un respectif des premier et second protocoles.

Selon une autre réalisation, l'étape b) consiste à échantillonner le signal initial selon la première cadence ou la seconde cadence, correspondant respectivement aux premier et second protocoles, en ce que l'étape c) consiste à comparer au moins un échantillon du signal d'échantillonnage résultant à une condition clé de protocole propre au premier protocole, respectivement second protocole; et en ce que l'étape d) consiste à traiter des données échangées selon le premier protocole, respectivement second protocole, en cas de comparaison positive et selon le second protocole, respectivement premier protocole, en cas de comparaison négative.

Selon une autre caractéristique de l'invention, la première condition clé est relative à la parité du premier caractère échantillonné à la première cadence, tandis que la seconde condition clé est relative à la valeur du bit de poids fort du premier caractère échantillonné à la seconde cadence.

Selon un mode de réalisation, l'unité de temps élémentaire de la cadence conforme est égale à $372/f_i$, où f_i est la fréquence initiale, fournie par le dispositif d'interface, lors de la réponse à la mise sous tension de l'objet portable.

Selon un autre mode de réalisation, l'unité de temps élémentaire de la cadence non conforme est égale à $396/f_i$.

En pratique selon une première variante, le signal initial série est échantillonné simultanément selon les deux cadences. Deux échantillonnages sont ainsi réalisés « en parallèle » sur le même signal série entrant.

Selon une autre variante, le signal initial série est échantillonné selon une seule des deux cadences.

La présente invention porte également sur un objet portable, apte à échanger des données avec un dispositif d'interface.

Selon une autre caractéristique importante de l'invention, l'objet portable comprend des moyens de traitement aptes, après émission d'une réponse à la mise sous tension de l'objet portable, à recevoir de la part du dispositif d'interface un signal initial ; à échantillonner ledit signal initial selon

au moins l'une de première et seconde cadences associées à des premier et second protocoles respectifs, à comparer au moins un échantillon dudit signal initial ainsi échantillonné selon l'une au moins desdites première et seconde cadences à au moins une condition clé de protocole propre à l'un
5 des premier et second protocoles ; et en fonction du résultat de la comparaison, à traiter les données ainsi échangées selon l'un des premier ou second protocoles de communication.

La présente invention a également pour objet un programme d'ordinateur stocké sur un support d'informations comportant des instructions
10 d'un programme permettant la mise en œuvre du procédé de traitement mentionné ci avant lorsque le programme est chargé et exécuté par un système informatique.

D'autres caractéristiques et avantages de l'invention apparaîtront à la lumière de la description ci-après détaillée, dans laquelle la figure unique
15 est un organigramme illustrant un mode de réalisation du procédé de détection de protocole selon l'invention.

En pratique, le procédé de détection de protocole de transmission selon l'invention consiste en la lecture par échantillonnage d'au moins un échantillon d'un signal initial. Par exemple, ledit au moins un échantillon
20 correspond au premier octet ou caractère du signal initial émis par le dispositif d'interface en réponse à la mise sous tension de la carte à puce. Ce dit au moins un échantillon et lu selon au moins l'une des cadences dont l'une est une cadence propre au protocole d'une norme ISO telle que la norme ISO 7816-3 ou analogue, et l'autre relative à un protocole spécifique
25 propriétaire tel que le protocole SYSTER (Marque déposée).

Deux variantes peuvent être envisagées.

Selon une première variante, il est prévu d'échantillonner le signal initial, par exemple le premier octet reçu en réponse à la mise sous tension, selon les première et seconde cadences. La première cadence est propre au
30 premier protocole (ISO) et la seconde cadence est propre au second protocole (SYSTER). Ces deux protocoles sont associés à deux cadences

respectives parce que la durée d'un bit est distincte selon le protocole qui est utilisé.

Ces deux échantillonnages sont réalisés simultanément sur le signal initial qui est reçu sous la forme de bits en série. Les échantillons obtenus à la première cadence sont placés dans une première portion de mémoire, sous la forme d'un premier signal d'échantillonnage, et les échantillons obtenus à la seconde cadence sont placés dans une seconde portion de mémoire, sous la forme d'un premier signal d'échantillonnage.

Le procédé visant à sélectionner le protocole en fonction d'échantillons du signal initial réellement transmis, la réalisation d'un tel procédé n'est rendue possible que par discrimination d'au moins un bit, définissant une condition clé, sur les bits du caractère porté par le signal initial ainsi transmis, quel que soit le protocole.

Le Demandeur a observé que le bit de poids fort du premier caractère remplit la fonction de discrimination recherchée, c'est-à-dire, ici, le bit de parité dans le cas du protocole T=0, conforme à la norme ISO 7816-3, et le « bit n°8 » dans le cas du protocole SYSTER.

En effet, dans le cas SYSTER, le bit n°8 est à la "valeur 1" pour ce qui concerne le premier caractère transmis après un reset de la carte à froid ou à chaud.

Tandis que dans le cas du protocole ISO 7816-3, T=0, le bit de parité dépend des bits b_0 à b_7 , composants le caractère transmis. Une grande liberté est offerte quant au choix de la valeur de ce premier caractère. Il peut s'agir, soit de l'octet FF en notation hexadécimale, dans le cas d'un signal initial de sélection de protocole selon la norme ISO, soit de l'octet CLA, pour classe d'instruction, dans le cas d'une commande APDU, pour "Application Protocol Data Unit", c'est-à-dire le protocole de données applicatif.

Le Demandeur a observé que le caractère FF est un caractère dont la parité est à l'état zéro. En d'autres termes, l'octet FF est compatible avec le choix de discrimination. En ce qui concerne le choix de la commande, il convient de choisir une classe de commandes appropriée dont

la parité sera également à zéro, pour garantir que la discrimination puisse être assurée.

En d'autres termes, il convient que la première commande ait une classe compatible afin de faire basculer le protocole de la carte dans le mode
 5 désiré. Les commandes suivantes peuvent avoir valeur quelconque de classe. En effet, l'une des fonctions de ce procédé est de conserver le protocole choisi jusqu'au prochain reset de la carte.

L'unité de temps élémentaire de la cadence initiale est égale à
 10 $372/f_i$, où f_i est la fréquence initiale fournie par le dispositif d'interface, lors de la réponse à la mise sous tension de la carte (norme ISO 7816-3).

L'unité de temps élémentaire de la cadence spécifique peut être égale à $396/f_i$, où f_i est égale, dans le cadre du protocole SYSTER, à 3,8 MHz environ, pour un débit binaire d'environ 9600 bits par seconde.

En pratique, les valeurs des unités de temps élémentaires ne sont
 15 pas les mêmes pour une même fréquence, la cadence de transmission est ainsi différente selon le dispositif d'interface. Le choix s'effectue sur le protocole ISO de type T=0, c'est-à-dire le protocole de transmission de caractères en "*half duplex*" asynchrone.

En référence à la figure 1, le fonctionnement du protocole de
 20 détection selon le premier mode de réalisation peut être le suivant :

Selon l'étape E1, l'objet portable est mis sous tension.

Selon l'étape E2, la carte émet une réponse ATR (pour "*Answer To Reset*") en réplique à la mise sous tension de la carte.

Selon l'étape E3, il est prévu de lire par échantillonnage le premier
 25 caractère ou octet selon les deux cadences possibles, soit la cadence conforme au format ISO, soit la cadence spécifique propriétaire du type SYSTER.

Selon la cadence $372/f_i$, c'est-à-dire la cadence conforme, la parité du premier bit du premier octet est vérifiée (étape E4).

30 Si celle-ci est égale à zéro, à la cadence conforme, le protocole choisi est celui du protocole ISO correspondant au type T=0 (étape E5).

Selon la cadence non conforme, ici égale à 396/fi, la valeur du bit de poids fort est vérifiée.

Si le bit n°8 du premier caractère est égal à "1", le protocole choisi est celui du protocole spécifique, par exemple, ici, SYSTER (étape E6).

5 Le mode de détection automatique du protocole de transmission est ici appliqué au protocole ISO de type T=0. Bien évidemment, ce mode de détection pourrait être utilisé pour d'autres protocoles normalisés.

 En variante, il est possible de ne tolérer qu'une seule classe de commande compatible avec le procédé de discrimination, afin de donner une
10 plus grande probabilité d'apparition du choix spécifique (ici SYSTER) et de privilégier ce mode de fonctionnement.

 Le procédé selon l'invention permet d'utiliser des outils classiques de tests et de validation pour cartes à puce, même avec un objet portable à puce dont l'application testée n'est pas compatible avec la norme en vigueur.
15 Le procédé permet également de gérer au moins deux protocoles de façon permanente, sans nécessiter une gestion de configuration explicite.

 Selon le second mode de réalisation, il est prévu l'échantillonnage du signal initial selon une seule des deux cadences qui est propre à l'un des protocoles. On compare alors au moins un échantillon du signal
20 d'échantillonnage résultant à une condition clé de protocole propre au protocole correspondant à la cadence choisie. En résultat, on traite des données échangées selon ce protocole en cas de comparaison positive et selon l'autre protocole en cas de comparaison négative.

 Selon ce second mode de réalisation, il est clair qu'en cas de
25 comparaison négative, qui correspond au cas où la cadence d'échantillonnage ne correspond pas au protocole effectivement initié par le dispositif d'interface, les données du signal initial, typiquement un octet ne seront pas récupérés par la carte. Mais cette perte d'information du signal initial dans la majorité des cas ne perturbe pas le fonctionnement ultérieur de
30 l'objet portable dans son mode de fonctionnement selon le protocole dans lequel il va basculer suite à cette comparaison négative.

Lorsque la carte est dans un dispositif d'interface de type norme ISO 7816-3, la carte respecte fidèlement cette norme.

L'invention n'a aucune contrainte d'exploitation. Il n'y a pas, par exemple, de négociation de protocole ni d'incidence sur les spécifications
5 externes de l'application embarquée.

Le procédé selon l'invention peut être mis en œuvre par un logiciel stocké sur un support d'informations lisibles par un système informatique, éventuellement totalement ou partiellement amovible, notamment ROM, Flash, EEPROM.

10 Le logiciel comporte des instructions d'un programme d'ordinateur permettant la mise en œuvre du procédé de traitement selon l'invention lorsque ce programme est chargé et exécuté par un système informatique.

REVENDEICATIONS

5 1. Procédé de traitement de données échangées entre un objet portable et un dispositif d'interface, caractérisé en ce qu'il comprend un mode de détection de protocole mis en œuvre au sein et par l'objet portable dans lequel il est prévu les étapes suivantes :

10 a) après émission d'une réponse à la mise sous tension de l'objet portable, recevoir de la part du dispositif d'interface un signal initial ;

b) échantillonner, dans l'objet portable, ledit signal initial selon au moins l'une de première et seconde cadences associées à des premier et second protocoles respectifs ;

15 c) comparer, dans l'objet portable, au moins un échantillon d'un signal d'échantillonnage résultant, à au moins une condition clé de protocole propre à l'un des premier et second protocoles ; et

d) en fonction du résultat de la comparaison, traiter dans l'objet portable les données ainsi échangées selon l'un de premier ou second protocoles de communication.

20

2. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'étape b) consiste à échantillonner ledit signal initial selon les première et seconde cadences tandis que l'étape c) consiste à comparer au moins un échantillon respectif de chacun des deux signaux d'échantillonnage résultants à des première et
25 seconde conditions clés respectives, chaque condition clé étant propre à l'un respectif des premier et second protocoles.

3. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'étape b) consiste à échantillonner le signal initial selon la première cadence ou la seconde
30 cadence, correspondant respectivement aux premier et second protocoles, en ce que l'étape c) consiste à comparer au moins un échantillon du signal

d'échantillonnage résultant à une condition clé de protocole propre au premier protocole, respectivement second protocole; et en ce que l'étape d) consiste à traiter des données échangées selon le premier protocole, respectivement second protocole, en cas de comparaison positive et selon le
 5 second protocole, respectivement premier protocole, en cas de comparaison négative.

4. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que la condition clé de protocole propre au premier
 10 protocole est relative à la parité du premier bit du premier caractère. .

5. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que la seconde condition clé de protocole au second protocole est relative à la valeur du bit de poids fort du premier caractère..
 15

6. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'unité de temps élémentaire de la première cadence est égale à $372/f_i$, où f_i est la fréquence fournie par le dispositif d'interface lors de la réponse à la mise sous tension de l'objet portable.
 20

7. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'unité de temps élémentaire de la seconde cadence est égale à $396/f_i$, où f_i est la fréquence fournie par le dispositif d'interface lors de la réponse à la mise sous tension de l'objet portable.
 25

8. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que l'objet portable est une carte à puce implémentant à la fois un protocole conforme à la norme ISO 7816-3 et un protocole de télévision numérique SYSTER (Marque Déposée).

9. Objet portable apte à échanger des données avec un dispositif d'interface, caractérisé en ce que l'objet portable comprend des moyens de traitement aptes, après émission d'une réponse à la mise sous tension de l'objet portable, à recevoir de la part du dispositif d'interface un signal initial ; à

5 échantillonner ledit signal initial selon au moins l'une de première et seconde cadences associées à des premier et second protocoles respectifs, à comparer au moins un échantillon dudit signal initial ainsi échantillonné selon l'une au moins desdites première et seconde cadences à au moins une condition clé de protocole propre à l'un des premier et second protocoles ; et

10 en fonction du résultat de la comparaison, à traiter les données ainsi échangées selon l'un des premier ou second protocoles de communication.

10. Objet portable selon la revendication 9, caractérisé en ce que la condition clé propre au premier protocole est relative à la parité du premier bit du

15 premier caractère échantillonné à la cadence conforme à la norme.

11. Objet portable selon la revendication 9, caractérisé en ce que la condition clé propre au second protocole est relative à la valeur du bit de poids fort du premier caractère lu à la cadence non conforme.

20

12. Objet portable selon la revendication 9, caractérisé en ce que l'unité de temps élémentaire de la première cadence conforme est égale à $372/f_i$, où f_i est la fréquence fournie par le dispositif d'interface lors de la réponse à la mise sous tension de l'objet portable.

25

13. Objet portable selon la revendication 9, caractérisé en ce que l'unité de temps élémentaire de la seconde cadence est égale à $396/f_i$, où f_i est la fréquence fournie par le dispositif d'interface lors de la réponse à la mise sous tension de l'objet portable.

30

14. Objet portable selon l'une quelconque des revendications 10 à 13, caractérisé en ce que l'objet portable est une carte à puce implémentant à la fois un protocole conforme à la norme ISO 7816-3 ou analogue et un protocole de télévision numérique SYSTER (Marque Déposée).
15. Programme d'ordinateur stocké sur un support d'informations, ledit programme comportant des instructions permettant la mise en œuvre d'un procédé de traitement selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, lorsque ce programme est chargé et exécuté par un système informatique.

TITRE de L'INVENTION

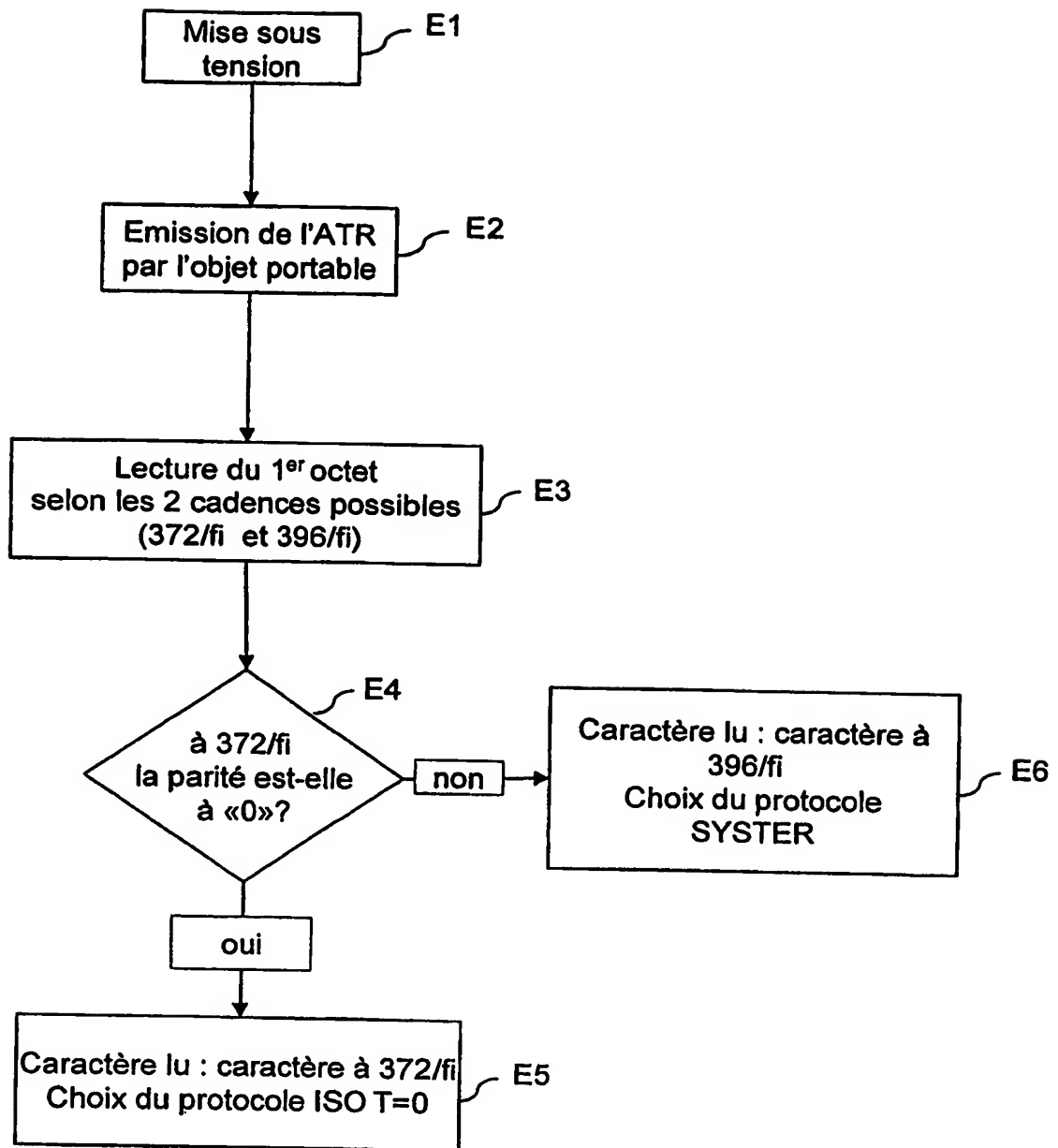
"Procédé de détection automatique de protocole de transmission pour objet portable de type carte à puce ou clé à puce."

TEXTE de L'ABREGE

Le mode de détection de protocole mis en œuvre au sein de l'objet portable comprend les étapes suivantes :

- a) après émission d'une réponse à la mise sous tension de l'objet portable, recevoir de la part du dispositif d'interface un signal initial ;
- b) échantillonner, dans l'objet portable, ledit signal initial selon au moins l'une de première et seconde cadences associées à des premier et second protocoles respectifs ;
- c) comparer, dans l'objet portable, au moins un échantillon d'un signal d'échantillonnage résultant, à au moins une condition clé de protocole propre à l'un des premier et second protocoles ; et
- d) en fonction du résultat de la comparaison, traiter dans l'objet portable les données ainsi échangées selon l'un des premier ou second protocoles de communication.

(Figure 1)

**FIGURE 1**

PCT/EP2004/007344



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☒ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☒ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.